

⑨ 日本国特許庁 (JP)

⑩ 特許出願公開

## ⑪ 公開特許公報 (A) 平4-139188

⑫ Int.Cl.<sup>5</sup>

C 07 D 491/22  
 A 61 K 31/47  
 //C 07 D 491/22  
 215:00  
 207:00  
 211:00  
 307:00)

識別記号

ADU

庁内整理番号

7019-4C  
 7252-4C  
 7019-4C  
 7019-4C  
 9165-4C  
 7729-4C

⑬ 公開 平成4年(1992)5月13日

審査請求 未請求 請求項の数 1 (全4頁)

⑭ 発明の名称 新規なカンプトテシン誘導体

⑮ 特願 平2-257445

⑯ 出願 平2(1990)9月28日

⑰ 発明者 澤田誠吾 東京都港区東新橋1丁目1番19号 株式会社ヤクルト本社内

⑰ 発明者 村治香 東京都港区東新橋1丁目1番19号 株式会社ヤクルト本社内

⑰ 出願人 株式会社ヤクルト本社 東京都港区東新橋1丁目1番19号

⑰ 出願人 第一製薬株式会社 東京都中央区日本橋3丁目14番10号

⑰ 代理人 弁理士南孝夫 外1名

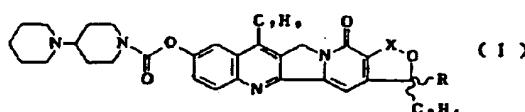
## 明細書

## 1. 発明の名称

新規なカンプトテシン誘導体

## 2. 特許請求の範囲

一般式(I)



(式中、XはCH<sub>2</sub>又は>C=O、RはH又はOHを意味する)

で表わされる、カンプトテシン誘導体。

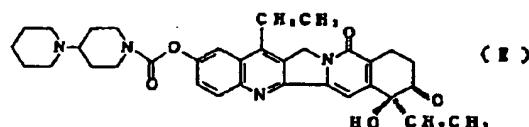
## 3. 発明の詳細な説明

## (産業上の利用分野)

本発明は、抗腫瘍剤として、またその中間体として有用な新規なカンプトテシンの誘導体、詳しくは7-エチル-10-[1-(4-ビペリジノ)ビペリジノ]カルボニルオキシカンプトテシンの光照射分解物に関するものである。

## (背景技術)

本発明者は、長年カンプトテシン誘導体の癌治療への応用をめざし、カンプトテシンに種々の化学修飾を施すことによって、活性に優れ、毒性の点で改善され、かつ、製劑化にも適した物性を有する多くのカンプトテシン誘導体の合成を行なってきた(特公昭62-47193など)。就中、下記式(II)で表わされる7-エチル-10-[1-(4-ビペリジノ)ビペリジノ]カルボニルオキシカンプトテシン(以下CPT-11といふ)はin vitroにおいて上記の薬特性に優れていることが確認され(特開昭60-19790)、抗腫瘍剤として有用な化合物である。



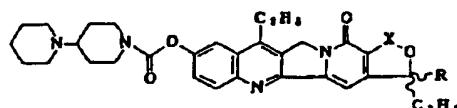
本発明者は、CPT-11の水溶液もしくは、粉体それ自体に光を照射すると、特異な分解反応が起り、新規なカンプトテシン誘導体が生成することを見い出した。

CPT-11は酸性もしくはアルカリ性の水溶液中では、カルバメート結合の開裂を伴う分解反応が起り、CPT-11の原料である7-エチル-10-ヒドロキシカンプトテシンが生成するが、上記のCPT-11の、水溶液もしくは粉体上に強い光をあてた場合に生起する反応は、前記カルバメート結合の分解反応とは異なる分解反応によるものである。すなわち、この反応においては、E環ラクトン部分が開裂、脱炭酸、再閉環を経由して本発明に係る一般式(I)で表わされる新規化合物が生成したと考えられる。

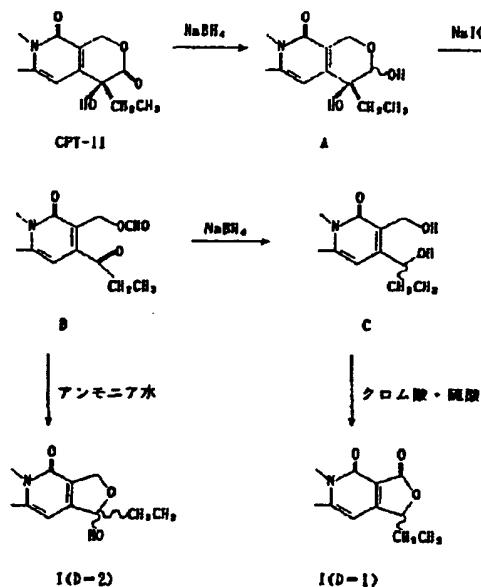
本発明は、かかる知見にもとづくものである。

#### [発明の開示]

本発明は、下記一般式



(式中、XおよびRは前記定義と同じ)

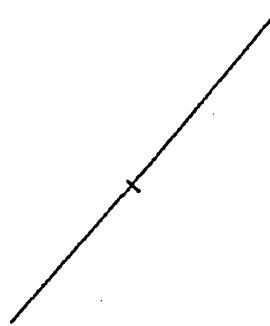


上記反応工程においては、CPT-11を適当な溶媒（アルコール、エーテル、クロロホルム、塩化メチレン等）中、還元試薬（例えば、水素化ホウ素系、水素化アルミニウム系）で処理し、

て変わされる、新規なカンプトテシン誘導体を提供するものである。この構造については、CPT-11を原料に別途下記反応工程に従って化学合成した化合物と物性値が一致し、上記の如き構造が決定された。

#### [反応工程]

カンプトテシン骨格のD環、E環のみをもつて表わす。



E環（ラクトン部分）をラクトール型に還元し（化合物A）、次に、過ヨウ素酸酸化（ケトン型、化合物B）を経て、アンモニア水処理することにより、5員環ヘミアセタール型の化合物D-2(X=CH2, R=OH)が得られる。

一方、上記反応工程における化合物Bを還元反応（例えば、水素化ホウ素系、水素化アルミニウム系還元剤）に付し、ジヒドロキシ体（化合物C）とし、そのヒドロキシメチル基をクロム酸硫酸酸化等の酸化反応でカルボキシル基とすることにより、その結果、再閉環して5員環ラクトン型の化合物D-1(X=C-O, R=H)が得られる。

前述の光をあてた場合に生起する分解反応では、本発明に係る式(I)においてRが水素である化合物(D-1)およびRがOHである化合物(D-2)が、この光分解反応の生成物中に混在した状態で存在する。これを例えば、クロマトグラフィーに付することにより、D-1化合物およびD-2化合物のそれぞれが得られるが、上記の合成によ

り得られたD-1化合物およびD-2化合物とともに光分解反応で得られたD-1化合物およびD-2化合物とそのIR、NMRなどの分析データが一致した。

本発明に係る化合物は、CPT-11と同様に強い抗腫瘍活性を有するカンプトテシンの水溶性誘導体でもあり、新規なカンプトテシン誘導体の合成用の重要な中間体である。

次に、実施例を掲げ、本発明を詳細に説明する。

#### 【実施例】

##### (1) 光分解反応による例

CPT-11(1.0g) の水溶液(40mL)(pH約4)に対し、2500ルクスの条件下10日間、光照射を行う。被照射物をクロロホルムに溶解し、次いで、シリカゲルカラムクロマトグラフィーおよびHPLCで分離精製することにより、D-1化合物(X->C=O, R-H)およびD-2化合物(X=CH<sub>2</sub>, R=OH)がそれぞれ得られた。これらの化合物については、それぞれ、機器分析により、各種分析データが得られた。

これを硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒5%メタノール-クロロホルム)で精製し、さらにクロロホルム-ヘキサンにて再結晶してD-1化合物(X->C=O, R-H)を得た。

##### 化合物D-1(5員環ラクトン誘導体)

<sup>1</sup>H-NMR(<sup>1</sup>D CDCl<sub>3</sub>): 1.06(3H,t,J=7Hz), 1.41(3H,l,J=7Hz), 1.50-1.75(10H,m), 1.95-2.25(4H,m), 2.60(5H,m), 2.90-3.25(3H,m), 4.35-4.50(1H,n), 5.34(2H,s), 5.39(1H,dd,J=4Hz,6Hz), 7.30(1H,s), 7.63(1H,dd,J=2Hz,0Hz), 7.87(1H,d,J=2Hz), 8.22(1H,d,J=9Hz).

MS m/z: 556(M<sup>+</sup>)

##### b. D-2化合物の合成

CPT-11(5g, 8.5mmol)をクロロホルム(250mL)、メタノール(100mL)混液に溶解し、NaBH<sub>4</sub>(650mg, 17.2mmol)を加えて1時間室温で攪拌した。反応液にアセトンを加えて残留NaBH<sub>4</sub>を反応させた後減圧濃縮し、こ

##### (2) 化学合成による例

###### a. D-1化合物の合成

化合物B(20g, 34mmol)をメタノール-クロロホルム1:1混液(1200mL)に溶解し、水浴中で、水素化ホウ素ナトリウム(2.52g, 66.7mmol)を少量ずつ加え、室温に戻し1.5時間攪拌した。反応液にアセトンを加えて残留水素化ホウ素ナトリウムを反応させたのち、減圧濃縮し、ついでクロロホルム(500mL)に溶解して、飽和食塩水で洗浄し、さらに硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し化合物Cを得た。IR(KBr): 3393, 2931, 1700, 1586, 1427, 1103。

化合物C(8.9g, 15.9mmol)を酢酸(120mL)、H<sub>2</sub>O(50mL)混液に溶解し、水浴中クロム酸硫酸(8.9mL)を滴下し室温に戻して30分攪拌した。反応液にメタノールを加えて残留クロム酸硫酸を反応させたのち、減圧濃縮し、この濃縮物を水に溶解し、1N水酸化ナトリウムで中和後、クロロホルムで抽出した。こ

れに水を加えてセライト上に汎取した。汎取物を20%メタノール-クロロホルムで溶出し、減圧濃縮後乾燥して化合物A(5.03g, 8.5mmol)を定量的に得た。

化合物A(5.03g, 8.5mmol)を水(250mL)に懸濁させ、1N塩酸(8.5mL)を加えて溶解し、ついで過ヨウ素酸ナトリウム(2.28g, 10.7mmol)の水(25mL)溶液を滴下し、室温で3.5時間攪拌した。

反応液に、1N水酸化ナトリウム(8.5mL)を加えて中和し、クロロホルムで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、さらに硫酸マグネシウムで乾燥後減圧濃縮して化合物B(4.88g, 8.3mmol)を得た。

化合物B(4.88g, 8.3mmol)を、クロロホルム-メタノール1:1混液(100mL)に溶解し、アンモニア水(3mL)を徐々に加え、室温で2時間40分攪拌した。反応液を減圧濃縮し、クロロホルムに溶解して飽和食塩水で洗浄、硫酸マグネシウムで乾燥、減圧濃縮し、

シリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒 5%メタノール-クロロホルム）で精製し、エタノールで再結晶し、D-2化合物 ( $X=CH_2$ 、 $R=OH$ ) (2.88g、5.2mmole) を得た。

化合物 D-2 (5 具環アセタール誘導体)

$^1H-NMR$  (in  $CDCl_3$ ) : 0.89 (3H, t,  $J=7Hz$ ), 1.41 (3H, t,  $J=7Hz$ ), 1.45-1.65 (10H, m), 1.95-2.10 (4H, m), 2.57 (5H, br), 2.90-3.15 (3H, br), 4.35-4.45 (1H, s), 4.85-5.25 (4H, m), 7.24 (1H, s), 7.50 (1H, dd,  $J=2Hz, 9Hz$ ), 7.75 (1H, br), 8.01 (1H, d,  $J=9Hz$ ).

IR(KBr) : 2960, 1716, 1665, 1608, 1448, 1186, 1019.

MS  $m/z$ : 558 [M $^+$ ]

特許出願人 株式会社 ヤクルト本社

同 第一製薬株式会社

代理人 弁理士 南 孝夫

同 弁理士 川上 宜男

# ABSTRACT OF CITATION 4

## PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11) Publication number : 04-139188  
 (43) Date of publication of application : 13.05.1992

(51) Int.CI.

C07D491/22  
 A61K 31/47  
 // (C07D491/22  
 C07D215:00  
 C07D207:00  
 C07D211:00  
 C07D307:00 )

(21) Application number : 02-257445

(71) Applicant : YAKULT HONSHA CO LTD  
 DAI ICHI SEIYAKU CO LTD

(22) Date of filing : 28.09.1990

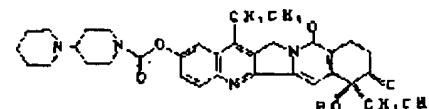
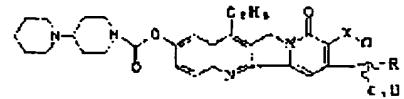
(72) Inventor : SAWADA SEIGO  
 MURAJI KO**(54) NEW CAMPTOTHECIN DERIVATIVE****(57) Abstract:**

**NEW MATERIAL:** A compound expressed by formula I [X is CH<sub>2</sub> or >C=O; R is H or OH].

**USE:** Useful as an antitumor agent or an intermediate thereof.

**PREPARATION:** 7-ethyl-10-[1-(4-piperidino)piperidino]

carbonyloxycamptothecin expressed by formula II is used as a starting material and, for instance, is subjected to light irradiation under a condition of 2500 lux for 10 days, then separated and purified. Besides, in the chemical synthesis, said oxycamptothecin is at first treated with a boron halide-based reducing reagent in a solvent such as alcohol, then is preferably treated with ammonia water after subjecting to oxidation by periodic acid.



1

**LEGAL STATUS**

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]